
Molecular toxicological prediction of the ethanolic extract of the species *Siparuna guianensis*

Predição molecular toxicológica do extrato etanólico da espécie *Siparuna guianensis*

Received: 00-00-2024 | Accepted: 00-00-2024 | Published: 00-00-2024

Elizângela Sofia Ribeiro Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4248-3085>

Universidade Federal do Tocantins - UFT, Brasil

E-mail: elizangelasrodrigues@gmail.com

Rodrigo De Faveri Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6141-8476>

Universidade Federal do Tocantins - UFT, Brasil

E-mail: rodrigofmoreira@yahoo.com.br

Ryan da Silva Ramos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1802-1320>

Universidade Federal do Amapá - UNIFAP, Brasil

E-mail: ryanquimico@hotmail.com

Micael Davi Lima de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1832-0542>

Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Brasil

E-mail: micael.oliveira@ufam.edu.br

Nadine Guimarães da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6040-2664>

Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Brasil

E-mail: nadinegcampos9941@gmail.com

Emerson Silva Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9367-2812>

Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Brasil

E-mail: eslima@ufam.edu.br

Raimundo Wagner de Souza Aguiar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5169-4968>

Universidade Federal do Tocantins - UFT, Brasil

E-mail: rwsa@mail.uft.edu.br

ABSTRACT

The species *Siparuna guianensis* has anti-inflammatory, analgesic and anti-infectious potential, but there is a lack of safety and toxicity parameters for the medicinal use of the plant. The aim of this study was to identify the phytochemical compounds and carry out the molecular toxicological prediction of the ethanolic extract of the species *Siparuna guianensis*. The ethanolic extract of the leaves of *S. guianensis* was obtained and GC-MS gas chromatography was carried out to identify the secondary metabolites, for subsequent quantification of the *in silico* toxicological properties in terms of carcinogenicity in rodents, Ames mutagenicity, eye irritation, skin irritation and sensitization. The molecules 2-undecanone, decanoic acid, ethyl ester of decanoic acid and 2-tetradecanone were the most satisfactory, with no risk of carcinogenicity in female mice, mutagenicity, skin sensitization or eye irritation, which suggests that the plant could be a promising and safe source for the development of future drugs with low toxicological potential.

Keywords: Phytochemical profile; *in silico*; Molecules; *Siparuna guianensis*.

RESUMO

A espécie *Siparuna guianensis* apresenta potencial anti-inflamatório, analgésico e anti-infeccioso, entretanto faltam parâmetros ligados à segurança e toxicidade para o uso medicinal da planta. O objetivo deste estudo foi identificar os compostos fitoquímicos e realizar a predição molecular toxicológica do extrato etanólico da espécie *Siparuna guianensis*. Foi obtido o extrato etanólico das folhas de *S. guianensis* e realizada a cromatografia gasosa CG-MS para identificação dos metabólitos secundários, para posterior quantificação das propriedades toxicológicas *in silico* quanto à carcinogenicidade em roedores, mutagenicidade de Ames, irritação ocular, irritação e sensibilização cutânea. As moléculas 2-undecanona, ácido decanóico, éster etílico do ácido decanóico e 2-tetradecanona foram as mais satisfatórias, sem risco de carcinogenicidade em camundongos fêmeas, mutagenicidade, sensibilização de pele ou irritação ocular, o que sugere que a planta pode ser uma fonte promissora e segura para o desenvolvimento de futuros medicamentos com baixo potencial toxicológico.

Palavras-chave: Perfil fitoquímico; *in silico*; Moléculas; *Siparuna guianensis*.

INTRODUÇÃO

O Cerrado brasileiro é uma das regiões de maior biodiversidade do mundo, destacando-se pela riqueza em espécies botânicas com grande potencial para bioprospecção e desenvolvimento de compostos ativos para uso biotecnológico e farmacológico (RIBEIRO NETO et al., 2020). Entre as muitas plantas do Cerrado, o gênero *Siparuna*, especificamente a espécie *Siparuna guianensis*, conhecida popularmente como negramina, capitú, folha santa e limão-bravo, tem se mostrado promissora pelas propriedades medicinais tradicionais e pelos compostos fitoquímicos bioativos associados (NEGRI et al., 2012; PORTELLA et al., 2014; SOARES et al., 2017; CONEGUNDES et al., 2021; RODRIGUES et al., 2023a; 2023b).

Tradicionalmente utilizada para tratar febres, inflamações e dores (RODRIGUES et al., 2023a; 2023b), a espécie *Siparuna guianensis*, é amplamente encontrada no Brasil. Estudos etnofarmacológicos confirmaram o uso tradicional da planta, associando-a a atividades anti-inflamatórias, antioxidantes e antinociceptivas (NEGRI et al., 2012; PORTELLA et al., 2014; FERREIRA et al., 2017; SOARES et al., 2017; CONEGUNDES et al., 2021).

As propriedades biológicas da espécie *S. guianensis* demonstraram sua eficácia anti-inflamatória e como neuroprotetor. Como antimicrobiano contra bactérias, vírus e fungos, e ainda como antiparasitário e biorepelente contra vetores transmissores de arboviroses (RODRIGUES et al., 2023a; 2023b). Essas características tornam a planta uma candidata de grande interesse biológico voltado à bioprospecção da espécie aplicado ao desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos.

A *Siparuna guianensis* é uma planta com grande potencial farmacológico e biotecnológico, tanto pela sua vasta utilização etnobotânica quanto pelos efeitos benéficos demonstrados em estudos científicos *in silico*, *in vitro* e *in vivo* (RODRIGUES et al., 2023a; 2023b). Entretanto, o uso seguro da planta requer investigações adicionais que apontem para a segurança do uso da espécie em aplicações medicinais, devido ao risco potencial de toxicidade inerente a todo espécime botânico.

O uso de plantas etnomedicinais, requer cautela, devido aos potenciais efeitos adversos não identificados. Há escassos estudos sobre a toxicidade da espécie. O estudo de Thomé et al. (2012) apontou para a segurança do uso da *S. guianensis*, não observando efeitos mutagênicos em estudo com camundongos, em ensaio de curto

prazo. Da mesma forma, Conegundes et al. (2021), em estudo de toxicidade aguda, em camundongos, indicaram que doses únicas limitadas a 1000 mg/kg, não causaram efeitos adversos significativos. No entanto, outros estudos com maior poder preditivo são necessários para avaliar o potencial toxicológico da espécie.

Com a evolução das biotecnologias, estudos *in silico* passaram a fornecer *insights* valiosos sobre os efeitos tóxicos das plantas, ajudando a estabelecer parâmetros de segurança para seu uso. Os avanços tecnológicos permitem que estudos *in silico* sejam realizados para estimar as interações moleculares e identificar compostos bioativos promissores das espécies. A continuidade das pesquisas, incluindo investigações sobre as predições toxicológicas *in silico*, são essenciais para apontar para o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos que sejam seguros e minimamente tóxicos para a saúde humana (TORTOSA et al., 2020).

Neste sentido, a falta de parâmetros de segurança evidencia a necessidade de investigação toxicológica adicional da espécie *Siparuna guianensis*, pelo comprovado potencial farmacológico e ampla descrição etnobotânica, o que torna necessário estabelecer parâmetros de predição molecular toxicológica para a espécie *S. guianensis*, através de triagens *in silico*. Desse modo, o objetivo deste estudo foi caracterizar os compostos fitoquímicos obtidos do extrato etanólico das folhas de *S. guianensis* através de análise cromatográfica e avaliar o potencial molecular toxicológico da espécie *S. guianensis* em um ensaio preditivo *in silico*.

METODOLOGIA

Coleta e preparo do material vegetal

As folhas de *Siparuna guianensis* foram colhidas em Gurupi-TO, Brasil, coordenadas 11°41'41,37" S; 48°59'38,74" W; 296 m. Após a coleta do material botânico foram preparadas três amostras para compor as exsiccatas. As mesmas foram enviadas para identificação e depósito do espécime ao Herbário da Universidade Federal do Tocantins, Campus Porto Nacional (UFT-TO), registrada sob o número HTO 12178. A pesquisa foi cadastrada no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN), sob o número A6535D9.

Para coleta, foram selecionadas exclusivamente folhas íntegras, sem sinais de alterações ou infestações parasitárias. Após a coleta, as folhas foram lavadas em água

corrente à fim de retirar sujidades. As mesmas foram espalhadas e acomodadas em estufa com circulação de ar, marca Tecnal TE-394/2® e secas à temperatura constante de 40°C, por 48h ou até que estivessem totalmente secas e quebradiças. O processo de secagem foi realizado no Laboratório de Farmacobotânica da Universidade de Gurupi (UnirG-TO).

As folhas secas desidratadas foram submetidas a trituração em multiprocessador de alimentos comercial, marca Viva Smart Nutrition® e posteriormente em liquidificador industrial, marca Tron Master 800w®. O processo de trituração das folhas ocorreu no Laboratório de Biologia Molecular, da Universidade Federal do Tocantins (UFT-TO). O material triturado foi armazenado em saco plástico ao abrigo da luz até a obtenção do extrato.

Preparação do extrato etanólico da espécie *Siparuna guianensis*

Foi preparado o extrato etanólico de *S. guianensis* em solvente álcool etílico, marca Dinâmica Química Contemporânea LTDA®, na proporção de 250ml de solvente para 25g de material vegetal, em cartucho envolvido em papel filtro qualitativo. Foi utilizada balança eletrônica digital semi-analítica, modelo JC 320AB®. A extração ocorreu no Laboratório de Biologia Molecular, da Universidade Federal do Tocantins (UFT-TO), em extrator Soxhlet, marca Marconi MA-487®, durante o tempo padronizado de 24h.

Após a extração, o extrato líquido foi concentrado em rotaevaporador, marca IKA RV 05 basic®, sob pressão reduzida com temperatura controlada a 45°C, no Laboratório de Patologia da Universidade de Gurupi (UnirG-TO). Posteriormente o extrato foi colocado em recipiente de vidro revestido com papel alumínio e levado à capela de exaustão de gases marca Permutation® até completa secagem. Após secagem o recipiente de vidro foi selado na abertura com papel alumínio perfurado para minimizar a entrada de luz, permanecendo em dessecador de vidro com sílica até o envio para a análise cromatográfica, no Laboratório de Patologia (UnirG-TO).

Análise cromatográfica

Para a análise cromatográfica o extrato etanólico foi enviado para análise na Central Analítica da Universidade de São Paulo, IQ-USP (USP-SP), para a realização da

cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, GCMS, em equipamento CG-MS QP2010 Ultra Shimadzu®, usando gás de arraste hélio ultra puro. Para a análise cromatográfica foi utilizado o equipamento GC-2010, com os parâmetros temperatura do forno da coluna 50°C, temperatura de injeção 280°C, modo de injeção dividido, modo de controle de fluxo com velocidade linear, pressão 15,6 psi, fluxo total 13,9 mL/min, fluxo da coluna 1,82 mL/min, velocidade linear 48,9 cm/seg, fluxo de purga 3,0 mL/min, razão de divisão 5,0, retenção do divisor desligado, tempo de equilíbrio 1 minuto.

Foi utilizado o programa GC, GCMS-QP2020, com a temperatura da fonte de íons 280°C, temperatura da interface 280°C, tempo de corte do solvente 3 minutos, modo de ganho do detector em relação ao resultado do ajuste, ganho do detector 1,32 kV + 0,00 kV, limite 1000. Para montagem das tabelas MS, os dados foram organizados por grupo, evento, hora de início 3,10 minutos, horário de término 97,60 minutos, modo ACQ varredura, tempo do evento 0,30 segundos, velocidade de digitalização 2500, início 37 m/z, fim 660 m/z, unidade de entrada de amostra GC.

Para a identificação dos compostos foi utilizada a biblioteca NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library (NIST 14). Após a realização da análise cromatográfica e identificação dos compostos fitoquímicos, seguiu-se ao estudo *in silico*. Somente os compostos com índice de similaridade (SI) igual ou superior a 93 foram considerados para análise *in silico*.

Estudo *in silico*

Os experimentos *in silico* utilizando ferramentas de química computacional foram realizados em parceria com o Laboratório de Modelagem e Química Computacional, do Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP-AP).

Predição das propriedades moleculares toxicológicas

Os testes de predição de toxicidade foram realizados utilizando o software Discovery Studio 2015 (Accelrys, Inc., San Diego, CA, EUA), via função Toxicity Prediction by Komputer Assisted Technology (TOPKAT) (BIOVIA, 2024), onde o módulo realiza a predição de toxicidade com base na estrutura molecular 2D, usando uma

variedade de modelos robustos de relação estrutura-toxicidade quantitativa (QSTR) com validação cruzada para avaliar parâmetros toxicológicos específicos.

As propriedades toxicológicas analisadas foram: carcinogenicidade em roedores (fêmeas de camundongo e fêmeas de rato), mutagenicidade de Ames, irritação e sensibilização cutânea, além de irritação ocular. Os cálculos de predição de risco de toxicidade foram realizados via TOPKAT e mediram os seguintes parâmetros: taxa oral LD₅₀ (g/kg de peso corporal), *Daphnia magna* EC₅₀ (mg/L), LOAEL crônico de rato (g/kg de peso corporal), peixe (*Pimephales promelas*) LC₅₀ (g/L). Além disso, o potencial carcinogênico também foi previsto através dos parâmetros: TD₅₀ (mg/kg de peso corporal/camundongo-dia/rato) e RMTD (Dose Máxima Tolerada em Rato-mg/kg de peso corporal).

Mediante o auxílio da plataforma ADMETLab 3.0 (<https://admetlab3.scbdd.com/>) (FU et al., 2024) também foi possível a predição de genotoxicidade, citotoxicidade nas linhagens celular A549 e Hek293. Além dos parâmetros físico-químicos, como lipofilicidade (c log P) e de permeabilidade celular.

RESULTADOS

Análise cromatográfica

A análise cromatográfica do extrato etanólico de *Siparuna guianensis* foi realizada por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, GCMS, com identificação dos compostos realizados pela comparação com a biblioteca NIST/EPA/NIH *Mass Spectral Library* (NIST 14). Foram confirmados, com base no índice de similaridade (SI) ≥ 93 , onze compostos fitoquímicos presentes no extrato etanólico de *S. guianensis* (Tabela 1).

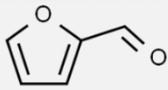
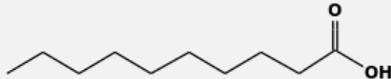
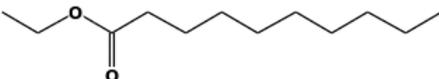
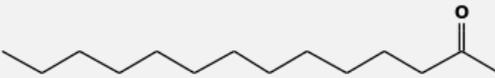
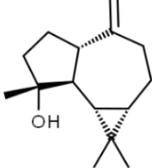
Os compostos fitoquímicos, classes e estruturas químicas dos metabólitos secundários presentes no extrato etanólico de *Siparuna guianensis* foram demonstrados na Tabela 2. Para as análises *in silico* foram utilizados os compostos fitoquímicos confirmados na cromatografia.

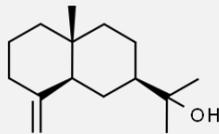
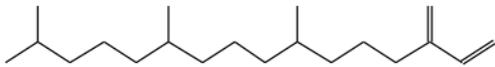
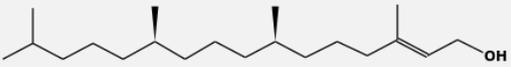
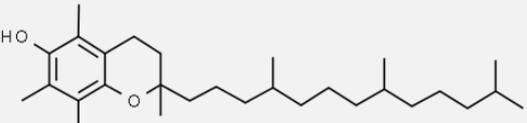
Tabela 1. Análise cromatográfica obtida por GCMS do extrato etanólico de *Siparuna guianensis*.

Extrato Etanólico*					
Peak	R. Time	Área	Área %	SI ≥ 93	Compostos Fitoquímicos
1	3.975	477780	1.21	95	Furfural
6	21.193	2344809	5.96	96	2-Undecanona
7	25.455	2200100	5.59	95	Ácido decanóico
8	25.640	940721	2.39	93	Éster etílico do ácido decanóico
9	29.771	846597	2.15	93	2-Tetradecanona
10	32.750	1167281	2.97	94	Espatulenol
13	35.723	836341	2.13	93	2-Naftalenometanol
18	42.397	2647729	6.73	94	Neofitadieno
25	51.152	2243498	5.70	96	Fitol
35	76.255	1266039	3.22	95	Heneicosano
36	76.483	5724366	14.55	96	Vitamina E

R. Time: Retention Time; SI: Similarity Index. *Corresponde ao total de picos específicos da análise. Foram citados apenas os picos identificados e confirmados pela biblioteca NIST 14 (SI≥93).

Tabela 2. Compostos fitoquímicos, classes e estrutura química dos metabólitos secundários presentes no extrato etanólico de *Siparuna guianensis*.

Extrato Etanólico de <i>Siparuna guianensis</i>			
Composto Fitoq FM	Área %	Classe	Estrutura Química
Furfural C ₅ H ₄ O ₂	1.21	Aldeídos	
2-Undecanona C ₁₁ H ₂₂ O	5.96	Cetonas	
Ácido decanóico C ₁₀ H ₂₀ O ₂	5.59	Antifúngicos	
Éster etílico do ácido decanóico C ₁₂ H ₂₄ O ₂	2.39	Decanoatos	
2-Tetradecanona C ₁₄ H ₂₈ O	2.15	Decanoatos	
Espatulenol C ₁₅ H ₂₄ O	2.97	Sesquiterpenos	

2-Naftalenometanol C ₁₅ H ₂₆ O	2.13	Sesquiterpenos	
Neofitadieno C ₂₀ H ₃₈	6.73	Diterpenos	
Fitol C ₂₀ H ₄₀ O	5.70	Diterpenos	
Heneicosano C ₂₁ H ₄₄	3.22	Alcanos	
Vitamina E C ₂₉ H ₅₀ O ₂	14.5 5	Tocoferóis	

Composto Fitoq: Composto Fitoquímico; FM: Fórmula Molecular

Predição *in silico*

As entidades químicas foram submetidas ao estudo de predição das propriedades toxicológicas com modelo de carcinogenicidade em camundongos, ratos, sensibilidade cutânea, irritação ocular e da pele, teste de Ames e predição de risco de toxicidade, conforme as Tabelas 3, 4 e 5. Foram avaliados ainda os parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos preditos na ferramenta ADMETLab 3.0 para as substâncias encontrados no extrato etanólico de *Siparuna guianensis*, conforme a Tabela 6. Essas predições apresentam elevada significância para o progresso de potenciais fármacos em estudos clínicos, uma vez que conseguem prever se a entidade química não provocará dano ao organismo humano, mesmo se a molécula alcançar o alvo biológico.

Para avaliação das moléculas ou metabólitos secundários da espécie *S. guianensis*, foi necessário estabelecer fármacos comerciais controle para as comparações. Os fármacos indometacina, rofecoxibe e diclofenaco foram empregados como controles farmacológicos para comparar as moléculas em estudo, uma vez que esses medicamentos comerciais foram utilizados como controles em um estudo anterior sobre os efeitos anti-inflamatórios da *S. guianensis* (CONEGUNDES et al., 2021).

Tabela 3. Parâmetros computacionais toxicológicos para as moléculas obtidas do extrato etanólico de *Siparuna guianensis*.

Moléculas	Fêmeas		Mutagenicidade de Ames	Pele		Ocular
	Camundongo	Rato		I	S	I
Indometacina ^{CF}	Não carc	Não carc	Não mutag	-	++++	+++
Rofecoxibe ^{CF}	Não carc	Não carc	Não mutag	-	++++	-
Diclofenaco ^{CF}	Não carc	Não carc	Não mutag	-	++++	+++
Furfural	Multi carc	Multi carc	Não mutag	++	-	++++
Heneicosano	Não carc	Carc simples	Não mutag	++++	-	-
Ácido decanóico	Não carc	Não carc	Não mutag	+++	-	-
Neofitadieno	Multi carc	Carc simples	Não mutag	+++	+	-
Fitol	Não carc	Carc simples	Não mutag	+++	-	-
Espatulenol	Multi carc	Carc simples	Não mutag	+++	+	+++
Vitamina E	Multi carc	Carc simples	Não mutag	+++	-	-
2-Naftalenometanol	Multi carc	Carc simples	Não mutag	+++	+	+++
2-Tetradecanona	Não carc	Não carc	Não mutag	+++	-	-
2-Undecanona	Não carc	Não carc	Não mutag	+++	-	-
Éster etílico do ácido decanóico	Não carc	Carc simples	Não mutag	+++	-	-

CF: Controle Farmacológico; I: Irritação; S: Sensibilização; Não carc: Não carcinogênico; Multi carc: Multi carcinogenicidade; Não mutag: Não mutagênico; Carc simples: Carcinogenicidade simples; (-): Nenhum; (+): Fraco; (++): Leve; (+++): Moderado; (++++): Severo.

Tabela 4. Predição do risco de toxicidade em organismos para as moléculas obtidas do extrato etanólico de *Siparuna guianensis*.

Moléculas	Taxa Oral	<i>Pimephales promelas</i>	<i>Daphnia magna</i>	<i>Rat chronic</i>	<i>Rat Inhalation</i>
	LD ₅₀	LC ₅₀	EC ₅₀	LOAEL	LC ₅₀
	g/Kg	g/L	mg/L	g/Kg	mg/m ³ /h
Indometacina ^{CF}	0.2	0.0	5.1	0.0	3680.6
Rofecoxibe ^{CF}	3.3	0.0	1.6	0.1	4398.2
Diclofenaco ^{CF}	0.6	0.0	9.7	0.0	1486.6
Furfural	2.9	2.7	105.3	0.1	9086.0
Heneicosano	18.5	0.0	0.0	0.9	20184.9
Ácido decanóico	3.5	0.0	23.7	0.9	26370.6
Neofitadieno	6.3	0.0	0.1	0.2	20900.4
Fitol	9.4	0.0	0.8	0.3	8911.1
Espatulenol	0.9	0.0	3.5	0.0	9662.3
Vitamina E	1.9	0.0	0.2	0.1	8890.8
2-Naftalenometanol	2.8	0.0	11.7	0.0	13768.6
2-Tetradecanona	6.0	0.0	1.7	0.8	30368.8
2-Undecanona	4.0	0.0	5.8	0.8	41297.3
Éster etílico do ácido decanóico	10.9	0.0	1.6	0.9	28159.9

CF: Controle Farmacológico; LD₅₀: Dose letal mediana; LC₅₀: Concentração de exposição de uma substância tóxica letal para metade dos animais testados; EC₅₀: Concentração de efeito de uma substância que causa efeitos adversos em 50% da população testada; LOAEL: Menor nível de efeito adverso observado.

Tabela 5. Dose tolerada de potência carcinogênica TD₅₀ (mg/kg peso corporal/dia) para as moléculas obtidas do extrato etanólico de *Siparuna guianensis*.

Moléculas	<i>Rat</i>	<i>Mouse</i>	<i>RMTD</i>
	mg/kg/dia		g/kg (peso corporal)
Indometacina ^{CF}	4.0	59.1	0.2
Rofecoxibe ^{CF}	38.9	133.6	0.1
Diclofenaco ^{CF}	51.5	79.6	0.7
Furfural	35.0	18.3	0.1
Heneicosano	229.8	102.3	25.2
Ácido decanóico	197.9	192.0	1.5
Neofitadieno	1013.9	31.3	1.9
Fitol	4226.5	64.8	3.6
Espatulenol	7.5	8.8	0.1
Vitamina E	145.4	17.6	0.0
2-Naftalenometanol	25.9	28.9	0.4
2-Tetradecanona	116.5	283.3	6.8
2-Undecanona	101.8	239.3	4.1
Éster etílico do ácido decanóico	85.6	273.5	9.2

CF: Controle Farmacológico; *RMTD*: *Rat Maximum Tolerated Dose*.

Tabela 6. Parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos preditos na ferramenta ADMETLab 3.0 para as substâncias encontrados no extrato etanólico de *Siparuna guianensis*.

Moléculas	Massa molar (g/mol)	c LogP	Enzimas		
			CYP1A2	CYP2C9	CYP2C8
Indometacina ^{CF}	357,8	3,091	--	+++ (i/s)	+++ (i)
Rofecoxibe ^{CF}	314,06	1,642	+++ (s)	++ (s)	---
Diclofenaco ^{CF}	295,02	4,582	+++ (s)	+++ (i/s)	---
Furfural	96,02	0,564	+++ (i)	-	-
Heneicosano	296,34	8,912	+++ (i)	+++ (s)	+++ (i)
Ácido decanóico	172,15	3,835	---	+++ (s)	++ (i)
Neofitadieno	278,3	7,979	---	+++ (i/s)	+++ (i)
Fitol	296,31	7,46	---	+++ (i)	+++ (i)
Espatulenol	220,18	3,696	---	---	-
Vitamina E	430,7	9,477	--	++	+++
2-Naftalenometanol	158,20	2,279	+++	+++	+++
2-Tetradecanona	198,34	4,834	+++	+++	+++
2-Undecanona	170,17	3,99	+++	+++	+++
Éster etílico do ácido decanóico	200,18	4,731	+++ (i)	+++ (i)	+++ (i)

CF: Controle Farmacológico; c LogP: Coeficiente de partição - relacionado à lipofilicidade; CYP1A2: Isoenzima do Citocromo P450; CYP2C9: Enzima que faz parte do metabolismo de drogas e compostos endógenos no organismo humano; CYP2C8: Enzima que metaboliza xenobióticos e compostos endógenos; Probabilidade (%) de não inibir ou de não ser um substrato: [(+) ou (-): 33,3%; (++) ou (--): 66,6%; (+++) ou (---): 99%]; (i): Inibidor; (s): Substrato.

DISCUSSÃO

A análise cromatográfica do extrato etanólico de *S. guianensis* foi realizada por GCMS. Foram confirmados, pela biblioteca NIST 14, os metabólitos secundários presentes no extrato etanólico, furfural (1.21%), 2-undecanona (5.96%), ácido decanóico (5.59%), éster etílico do ácido decanóico (2.39%), 2-tetradecanona (2.15%), espatulenol (2.97%), 2-naftalenometanol (2.13%), neofitadieno (6.73%), fitol (5.70%), heneicosano (3.22%) e a vitamina E (14.55%).

Foram detectados compostos das classes dos alcanos (heneicosano), aldeídos (furfural), antifúngicos (ácido decanóico), terpenos (fitol, 2-naftalenometanol, neofitadieno, espatulenol), decanoatos (éster etílico do ácido decanóico, 2-tetradecanona), cetonas (2-undecanona) e da classe dos tocoferóis (vitamina E). Tais achados enfatizam a ampla variedade de classes e potencial biológico dos compostos da espécie *S. guianensis*.

As classes dos compostos identificados para a espécie *S. guianensis*, alcanos, aldeídos, antifúngicos, terpenos, decanoatos, cetonas e tocoferóis podem ser potencialmente interessantes para aplicações biotecnológicas. O composto heneicosano é um alcano. Os alcanos são hidrocarbonetos saturados e acíclicos. Sabe-se que as moléculas saturadas mostram uma afinidade de ligação mais forte em hidrocarbonetos acíclicos (UMADEVI e SASTRY, 2014). Os alcanos podem ser úteis como marcadores para identificação de comunidades microbianas locais, tais como a detecção de bactérias em águas marinhas (LI et al., 2019) ou mesmo para detecção de matéria orgânica sedimentar nos ecossistemas (LIU et al., 2022).

Segundo Jo e Lee (2021) os aldeídos são produtos típicos de oxidação secundária, usados como marcadores para determinar o grau de oxidação lipídica. O furfural é um aldeído. Os aldeídos se caracterizam por serem um grupo funcional que oferece possibilidades ligadas a critérios de seletividade e escolha de alvos biológicos, níveis de expressão e cinética do alvo, o que pode ser útil para a descoberta de novos medicamentos, pela capacidade de avaliar a exposição tecidual e otimizar a seletividade e afinidade para o alvo desejado, o que permite explorar a disposição do medicamento mediada pelo alvo (GAMPE e VERMA, 2020).

O grupo funcional aldeído serve como alerta estrutural em programas de descoberta de medicamentos, devido a sua reatividade intrinsecamente alta (SMITH, 2013), que em organismos vivos se traduz como toxicidade e farmacocinética ruim,

devido ao rápido metabolismo. Os aldeídos podem reagir com uma variedade de nucleófilos que são onipresentes em sistemas biológicos, como grupo amino em proteínas e ácidos nucleicos, resultando em citotoxicidade, mutagenicidade e resposta imune (O'BRIEN et al., 2005).

O ácido decanóico tem ação antifúngica e está presente na *S. guianensis*. Antifúngicos oferecem propriedades terapêuticas importantes para tratar infecções induzidas por microrganismos específicos. De forma análoga, embora Warren et al. (2021) tenham utilizado o ácido decanóico, especificamente como bactericida, observaram que o mesmo induz a expressão de proteínas indutoras de autofagia (Atg1 e Atg8), o que pode fornecer uma abordagem terapêutica para ativar a autofagia em infecções por microrganismos patogênicos. A resistência microbiana pode ser um desafio nos dias de hoje.

Segundo Sharma e Bisht (2020) a tendência atual de aumento na resistência aos tratamentos antifúngicos trouxe a necessidade de compostos com novos mecanismos de ação. Peptídeos antimicrobianos naturais, de diferentes espécies, desde pequenos organismos marinhos a insetos e de outras espécies vivas, demonstraram componentes onipresentes da imunidade inata que representam uma nova possibilidade antifúngica. Com base nesses peptídeos, vários miméticos de peptídeos antifúngicos também foram sintetizados usando aminoácidos não naturais.

Foram detectados os terpenos fitol, 2-naftalenometanol, neofitadieno e o espatulenol. Segundo Downer (2020) os terpenos, hidrocarbonetos orgânicos aromáticos, se caracterizam pelo papel ligado à proteção das plantas. Os mesmos são vistos como nova opção terapêutica em biomedicina, pela ação anti-inflamatória e antioxidante passível de atuar em mecanismos de doenças humanas inflamatórias. Em outro estudo sobre a ação do neofitadieno *in vivo*, Gonzalez-Rivera et al. (2023) demonstraram atividade ansiolítica e anticonvulsivante com provável participação do sistema GABAérgico, o que evidencia o papel neurofarmacológico do composto.

Nesta pesquisa foram identificados os compostos éster etílico do ácido decanóico e 2-tetradecanona, da classe dos decanoatos, proveniente dos ácidos decanóicos. Segundo Liao et al. (2024), os ácidos decanóicos podem ter propriedades nutracêuticas interessantes, como é o caso da geléia real, rica em um composto da classe que confere propriedades metabólicas e funcionais benéficas ao organismo.

Foi evidenciada a presença do composto 2-undecanona, da classe das cetonas. De acordo com Mansor e Woo (2021), as cetonas podem ter um papel coadjuvante no desempenho do exercício físico. O conceito do papel das cetonas no desempenho do exercício físico veio do surgimento das cetonas exógenas, que parecem permitir que os atletas atinjam o estado de cetose agudamente e independentemente de seus estados metabólicos, mecanismos de ação que ainda precisam ser melhor elucidados. As evidências sugerem que as cetonas exógenas podem desempenhar um papel marcante na recuperação pós-exercício, levando a um impacto cumulativo otimizado sobre o desempenho do exercício subsequente.

E por fim da classe dos tocoferóis, foi identificada a vitamina E, também chamada de tococromanol. A vitamina E, um antioxidante lipossolúvel produzido por organismos fotossintéticos na natureza, é necessária para adaptações das plantas ao ambiente e é essencial na dieta humana. Age como antioxidante e se encontra em níveis elevados em resposta a estresses bióticos e abióticos. Além do papel da vitamina E na resposta ao estresse das plantas, sabe-se do potencial desta vitamina como molécula de sinalização (NIU et al., 2022).

Os compostos fitoquímicos identificados nos extratos das plantas podem servir a outras investigações direcionadas. Os avanços na biotecnologia permitiram a existência dos estudos moleculares *in silico*, que favoreceram a identificação de compostos capazes de interagir com alvos moleculares para uso terapêutico ou ainda possibilitaram a predição toxicológica potencial dos mesmos (TORTOSA et al., 2020).

Neste contexto, para viabilizar a predição molecular toxicológica *in silico*, foram utilizados como controles medicamentosos, medicamentos da classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), a indometacina, o rofecoxibe e o diclofenaco para comparação das moléculas avaliadas, uma vez que estes fármacos foram utilizados anteriormente como controle em um estudo sobre os efeitos anti-inflamatórios da *S. guianensis*, em que foi avaliado o potencial anti-inflamatório e anti-nociceptivo da espécie (CONEGUNDES et al., 2021), o que justifica a escolha dos referidos controles. Os AINEs são notadamente um avanço na área de tratamento das inflamações de curto e longo prazo.

Entretanto apesar dos benefícios, os AINEs apresentam efeitos colaterais e complicações significativas. O fármaco indometacina, amplamente utilizado em todo o mundo, é frequentemente associado a um alto potencial de toxicidade gástrica. O nível de dano gástrico causado por este medicamento é tão bem documentado que ele se tornou

um padrão de referência para a indução de modelos de úlcera gástrica em ratos, devido aos seus efeitos lesivos no estômago (TOKTAY et al., 2022).

Os AINEs foram desenvolvidos como uma alternativa mais segura com menos riscos que os anti-inflamatórios esteroides. Com o advento do rofecoxibe, os AINEs passaram a ser classificados em AINEs tradicionais e inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2) ou coxibs, com menor potencial de efeitos adversos gastrointestinais. No entanto, posteriormente este fármaco foi retirado do mercado devido ao aumento do risco de ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais com o uso prolongado, o que levou a necessidade de focar mais na segurança cardiovascular dos coxibs em comparação à sua segurança gastrointestinal. Todos os AINEs sejam tradicionais ou coxibs apresentam algum risco cardiovascular. Os coxibs são indicados para pacientes com baixo risco cardiovascular e alto risco gastrointestinal que não toleram a terapia antidispepsia (THOMAS et al., 2017).

O diclofenaco também apresenta efeitos colaterais consideráveis. A lesão hepática medicamentosa por diversos medicamentos, os quais incluem o diclofenaco tornou-se uma das principais causas de doença hepática aguda, correspondendo a 50% dos casos, sendo associada a 5% das internações hospitalares (MOHI-UD-DIN et al., 2019). Tais evidências ligadas aos efeitos colaterais dos medicamentos da classe dos AINEs, tais como alterações gastrointestinais, hepáticas e complicações cardiovasculares, descritos para a indometacina, o rofecoxibe e o diclofenaco apontam para fortes indícios toxicológicos ligados ao uso prolongado destes fármacos (THOMAS et al., 2017; MOHI-UD-DIN et al., 2019; TOKTAY et al., 2022).

Através da etnofarmacologia pode-se identificar plantas medicinais, com características e potenciais farmacológicos capazes de atuar potencialmente nos processos patológicos (ALBUQUERQUE e HANAZAKI, 2006) e gerar novos fármacos com menores efeitos colaterais, adversos e toxicológicos que os fármacos comerciais. Dessa forma, a espécie *Siparuna guianensis*, com ampla descrição etnobotânica e etnofarmacológica (RODRIGUES et al., 2023a; 2023b) pode ser uma alternativa promissora.

Entre os metabólitos secundários detectados no extrato etanólico da espécie *Siparuna guianensis*, as moléculas 2-undecanona, ácido decanóico, éster etílico do ácido decanóico e 2-tetradecanona não apresentaram risco de carcinogenicidade, mutagenicidade, sensibilização da pele ou irritação ocular em camundongos fêmeas.

Contudo, o éster etílico do ácido decanóico demonstrou potencial para carcinogenicidade simples em camundongos fêmeas, e todas as quatro moléculas mencionadas acima demonstraram causar irritação cutânea moderada. Por outro lado, os controles farmacológicos exibiram sensibilização cutânea grave e irritação ocular moderada.

Comparado aos controles farmacológicos, os compostos 2-undecanona, ácido decanóico, éster etílico do ácido decanóico e 2-tetradecanona obtiveram os resultados mais satisfatórios, sem carcinogenicidade, mutagenicidade ou irritação cutânea.

As medicações de referência, controles, não se mostraram mutagênicas, o que indica que não causam mutações genéticas bem como as moléculas naturais do extrato, que também não mostraram mutagenicidade, e, portanto, têm um perfil de segurança quanto à preservação do material genético do organismo a ser tratado com a espécie (LOU et al., 2023), o que é muito satisfatório. Entretanto, as moléculas obtidas do extrato de *S. guianensis*, furfural, espatulenol, 2-naftalenometanol, neofitadieno, fitol, heneicosano e a vitamina E indicaram grupos toxicofóricos, o que as torna potencialmente tóxicas para alguns dos parâmetros avaliados, quando comparadas aos fármacos controle.

Na avaliação do risco de toxicidade do organismo e da potência carcinogênica, os valores obtidos para as moléculas em destaque foram mais baixos (1.5 - 9.2 g/kg do peso corpóreo), em comparação aos controles comerciais (0.1 - 0.7 g/kg do peso corpóreo), indicando uma menor predisposição à toxicidade, o que denota que os fármacos controle, são potencialmente mais carcinogênicos, mesmo em doses de exposição mais baixas.

Conforme os parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos preditos na ferramenta ADMETLab 3.0, as moléculas rofecoxibe e furfural, se mostraram substratos e inibidores da enzima CYP1A2. Essa enzima está envolvida na metabolização de muitos fármacos, e a inibição pode levar ao aumento da toxicidade (GUENGERICH, 2021). Quanto ao citocromo, CYP2C9, as moléculas rofecoxibe, diclofenaco e ácido decanóico são tanto substratos quanto inibidores dessa enzima, o que pode influenciar diretamente a biotransformação de outros medicamentos coadministrados que utilizam essa via, podendo causar interações medicamentosas importantes. Na via do citocromo CYP2C8, o ácido decanóico e o heneicosano aparecem como inibidores.

Dentre todas as moléculas, a que apresentou um carácter mais hidrofílico foi o furfural o que pode propiciar uma melhor absorção na corrente sanguínea. Mas a observação mais notável foi que as moléculas, praticamente todas, se mostraram

bastante lipofílicas o que talvez explique o grande percentual de ácidos graxos na amostra e facilite a permeabilidade celular. Essas informações são cruciais para a consideração de uma nanoformulação, visto que suas ótimas biodisponibilidades orais podem minimizar a chance da ocorrência de toxicidade *in vivo*.

Segundo Fattahi et al. (2020), muitas moléculas de fármacos disponíveis no mercado atual apresentam inúmeros desafios, como meia-vida curta, baixa absorção, baixa especificidade, rápida degradação e desenvolvimento de resistência. O desenvolvimento e design de pró-fármacos lipofílicos oferecem uma solução promissora para esses obstáculos. Os ácidos graxos (AGs), biomoléculas lipofílicas que constituem componentes essenciais das células vivas, desempenham um papel importante no desenvolvimento de pró-fármacos eficientes. A conjugação química de AGs a fármacos pode modificar suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas *in vivo*, além de influenciar seu perfil de toxicidade, podem promover maior biodisponibilidade oral, maior direcionamento tumoral, liberação controlada do fármaco e melhor penetração celular, resultando em uma eficácia terapêutica aprimorada.

Esses resultados destacam os benefícios do uso de espécies medicinais, como a *Siparuna guianensis*, devido à sua menor toxicidade em comparação aos fármacos convencionais, o que pode vir a subsidiar novos medicamentos, mais seguros e menos tóxicos aos seres humanos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pesquisas futuras devem focar na exploração das moléculas identificadas como viáveis, 2-undecanona, ácido decanóico, éster etílico do ácido decanóico e 2-tetradecanona, as quais podem ser opções promissoras para futuros estudos *in vitro*, *in vivo* e para ensaios clínicos com seres humanos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem as fundações de fomento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro e pagamento de bolsas.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, U. P.; HANAZAKI, N. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. **Revista brasileira de farmacognosia: orgao oficial da Sociedade Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 678–689, 2006.

BIOVIA Discovery Studio-BIOVIA-Dassault Systèmes®. Available online: <https://www.3ds.com/products-services/biovia/products/molecular-modeling-simulation/biovia-discovery-studio/> (acessado em 26 de março de 2024).

CONEGUNDES, J. L. M.; SILVA, J. M.; MENDES, R. F.; FERNANDES, M. F.; PINTO, N. C. C.; ALMEIDA, M. A.; DIB, P. R. B.; ANDRADE, R. O.; RODRIGUES, M. N.; CASTAÑÓN, M. C. M. N.; MACEDO, G. C.; SCIO, E. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of *Siparuna guianensis* Aublet, an amazonian plant traditionally used by indigenous communities. **Journal of ethnopharmacology**, v. 265, n. 113344, p. 113344, 2021.

DOWNER, E. J. Anti-inflammatory Potential of Terpenes Present in *Cannabis sativa* L. **ACS chemical neuroscience**, v. 11, n. 5, p. 659–662, 2020.

FATTAHI, N.; SHAHBAZI, M.-A.; MALEKI, A.; HAMIDI, M.; RAMAZANI, A.; SANTOS, H. A. Emerging insights on drug delivery by fatty acid mediated synthesis of lipophilic prodrugs as novel nanomedicines. **Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society**, v. 326, p. 556–598, 2020.

FERREIRA, T. P.; KUCKELHAUS, I. G. P.; TSCHOEKE, P. H.; CANGUSSU, A. S.; BORGES, J. C. M.; MOURA, W. S.; AGUIAR, R. W. S. Influence of seasonality on the yield and composition of the essential oil of *Siparuna guianensis* Aublet. **African journal of biotechnology**, v. 16, n. 29, p. 1611–1618, 2017.

FU, L.; SHI, S.; YI, J.; WANG, N.; HE, Y.; WU, Z.; PENG, J.; DENG, Y.; WANG, W.; WU, C.; LYU, A.; ZENG, X.; ZHAO, W.; HOU, T.; CAO, D. ADMETlab 3.0: an updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support. **Nucleic acids research**, v. 52, n. W1, p. W422–W431, 2024.

GAMPE, C.; VERMA, V. A. Curse or cure? A perspective on the developability of aldehydes as active pharmaceutical ingredients. **Journal of medicinal chemistry**, v. 63, n. 23, p. 14357–14381, 2020.

GONZALEZ-RIVERA, M. L.; BARRAGAN-GALVEZ, J. C.; GASCA-MARTÍNEZ, D.; HIDALGO-FIGUEROA, S.; ISIORDIA-ESPINOZA, M.; ALONSO-CASTRO, A. J. *In vivo* neuropharmacological effects of neophytadiene. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28, n. 8, p. 3457, 2023.

GUENGERICH, F. P. A history of the roles of cytochrome P450 enzymes in the toxicity of drugs. **Toxicological research**, v. 37, n. 1, p. 1–23, 2021.

JO, S.; LEE, J. Evaluation of the effects of aldehydes on association colloid properties and oxidative stability in bulk oils. **Food chemistry**, v. 338, n. 127778, p. 127778, 2021.

LI, W.-L.; HUANG, J.-M.; ZHANG, P.-W.; CUI, G.-J.; WEI, Z.-F.; WU, Y.-Z.; GAO, Z.-M.; HAN, Z.; WANG, Y. Periodic and spatial spreading of alkanes and *Alcanivorax* bacteria in deep waters of the Mariana Trench. **Applied and environmental microbiology**, v. 85, n. 3, 2019.

LIAO, Z.; ALROSAN, M.; ALU'DATT, M. H.; TAN, T.-C. 10-hydroxy decanoic acid, trans-10-hydroxy-2-decanoic acid, and sebacic acid: Source, metabolism, and potential health functionalities and nutraceutical applications. **Journal of food science**, v. 89, n. 7, p. 3878–3893, 2024.

LIU, Y.; HE, Y.; LIU, Y.; TAO, S.; LIU, W. Assessing spatiotemporal sources of biogenic and anthropogenic sedimentary organic matter from the mainstream Haihe River, China: Using n-alkanes as indicators. **The Science of the total environment**, v. 834, n. 155382, p. 155382, 2022.

LOU, C.; YANG, H.; DENG, H.; HUANG, M.; LI, W.; LIU, G.; LEE, P. W.; TANG, Y. Chemical rules for optimization of chemical mutagenicity via matched molecular pairs analysis and machine learning methods. **Journal of cheminformatics**, v. 15, n. 1, 2023.

MANSOR, L. S.; WOO, G. H. Ketones for post-exercise recovery: Potential applications and mechanisms. **Frontiers in physiology**, v. 11, 2021.

MOHI-UD-DIN, R.; MIR, R. H.; SAWHNEY, G.; DAR, M. A.; BHAT, Z. A. Possible pathways of hepatotoxicity caused by chemical agents. **Current drug metabolism**, v. 20, n. 11, p. 867–879, 2019.

NEGRI, G.; SANTI, D.; TABACH, R. Chemical composition of hydroethanolic extracts from *Siparuna guianensis*, medicinal plant used as anxiolytics in Amazon region. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 22, n. 5, p. 1024–1034, 2012.

NIU, Y.; ZHANG, Q.; WANG, J.; LI, Y.; WANG, X.; BAO, Y. Vitamin E synthesis and response in plants. **Frontiers in plant science**, v. 13, 2022.

O'BRIEN, P. J.; SIRAKI, A. G.; SHANGARI, N. Aldehyde sources, metabolism, molecular toxicity mechanisms, and possible effects on human health. **Critical reviews in toxicology**, v. 35, n. 7, p. 609–662, 2005.

PORTELLA, A. C. F.; MUNARO, M.; ASCÊNCIO, S. D.; SIQUEIRA, C. A.; FERREIRA, T. P. de S.; AGUIAR, R. W. de S. Physical and chemical characterization of essential oil of *Siparuna guianensis* Aublet. **Quimica nova**, 2014.

RIBEIRO NETO, J. A.; PIMENTA TARÔCO, B. R.; BATISTA DOS SANTOS, H.; THOMÉ, R. G.; WOLFRAM, E.; MACIEL DE A RIBEIRO, R. I. Using the plants of

Brazilian Cerrado for wound healing: From traditional use to scientific approach. **Journal of ethnopharmacology**, v. 260, n. 112547, p. 112547, 2020.

RODRIGUES, E. S. R.; MOREIRA, R. D. F.; SANTOS, N. O.; SOARES, W. R. A.; LIMA, E. S.; AGUIAR, R. W. S. Aspectos etnobotânicos, fitoquímicos e farmacológicos da espécie *Siparuna guianensis* Aublet: revisão sistemática. **Peer review: emerging trends and key debates in undergraduate education**, v. 5, n. 19, p. 456–475, 2023a.

RODRIGUES, E. S. R.; SOUZA, S. A.; SOTERO FILHO, J. W. M.; MOREIRA, R. F.; AGUIAR, R. W. S. Perfil fitoquímico e potencial biotecnológico do gênero *Siparuna*. **Revista Cereus**, v. 15, n. 4, 2023b.

SHARMA, D.; BISHT, G. S. Recent updates on antifungal peptides. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 20, n. 4, p. 260–268, 2020.

SMITH, M. B. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2013.

SOARES, I. M.; RIBEIRO, M. F.; COSTA, O. J.; SOUZA, E. E.; AGUIAR, A. A.; BARBOSA, R. S.; ALVIM, T. C.; ASCÊNCIO S. D.; AGUIAR, R. W. S. Application of a degreasing process and sequential ultrasound-assisted extraction to obtain phenolic compounds and elucidate of the potential antioxidant of *Siparuna guianensis* Aublet. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 11, n. 21, p. 357–366, 2017.

THOMAS, D.; ALI, Z.; ZACHARIAH, S.; SUNDARARAJ, K. G. S.; VAN CUYK, M.; COOPER, J. C. Coxibs refocus attention on the cardiovascular risks of non-aspirin NSAIDs. **American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions**, v. 17, n. 5, p. 343–346, 2017.

THOMÉ, R. G.; SANTOS, H. B. D.; SANTOS, F. V. D.; OLIVEIRA, R. J. D. S.; CAMARGOS, L. F.; PEREIRA, M. N.; LONGATTI, T. R.; SOUTO, C. M.; FRANCO, C. S.; OLIVEIRA AQUINO SCHÜFFNER, R.; RIBEIRO, R. I. M. A. Evaluation of healing wound and genotoxicity potentials from extracts hydroalcoholic of *Plantago major* and *Siparuna guianensis*. **Experimental biology and medicine** (Maywood, N.J.), v. 237, n. 12, p. 1379–1386, 2012.

TOKTAY, E.; YAYLA, M.; SAHIN, L.; HARMANKAYA, A.; OZIC, C.; AKSU KILICLE, P.; GURBUZ, M. A.; ERBAS, E.; DEMIR, O.; BAYRAM, P. The effects of dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) extract on indomethacin-induced stomach ulcer in rats. **Journal of food biochemistry**, v. 46, n. 9, 2022.

TORTOSA, V.; PIETROPAOLO, V.; BRANDI, V.; MACARI, G.; PASQUADIBISCEGLIE, A.; POLITICELLI, F. Computational methods for the identification of molecular targets of toxic food additives. Butylated hydroxytoluene as a case study. **Molecules** (Basel, Switzerland), v. 25, n. 9, p. 2229, 2020.

UMADEVI, D.; SASTRY, G. N. Saturated vs. unsaturated hydrocarbon interactions with carbon nanostructures. **Frontiers in chemistry**, v. 2, 2014.

WARREN, E. C.; KRAMÁR, P.; LLOYD-JONES, K.; WILLIAMS, R. S. B. Decanoic Acid Stimulates Autophagy in *D. discoideum*. **Cells (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 11, p. 2946, 2021.